|  |
| --- |
| Lékařská biologie a genetika – **OTÁZKY Z GENETIKY 2023/24** |
| 1. | Historie genetiky – od Mendela po projekt mapování lidského genomu (Mendel, Morgan a Bateson, Hardy Weinberg, Watson a Crick a Franklinová, Kary Mullis, Hugo Marie de Vries, Okazaki, HGP) |
| 2. | Mutace – definice, příčiny, mutageny; základní klasifikace mutací: mutace dle způsobu vzniku, mutace podle typu zasažené buňky (důsledky, příklady); porovnání pojmů mutace vs polymorfismus |
| 3. | Mutace dle rozsahu: genové, chromozomové, genomové mutace, pojem polyploidie; klinické důsledky, příklady chorob/syndromů |
| 4. | Mutace dle dopadu na primární strukturu proteinu (silent, missence, nonsence); vysvětlení na příkladech chorob (srpkovitá anémie, muskulární dystrofie, cystická fibróza…) |
| 5. | Mutace dle dopadu na aktivitu proteinu (loss of function, gain of function, dominantní negativní mutace); které typy mutací (z hlediska dopadu na primární strukturu proteinu) k nim vedou? |
| 6. | Typy mutací z hlediska polohy mutace v genu (v sekvenci DNA); důsledky |
| 7. | Epigenetické změny DNA – definice epigenetiky, epigenetické mechanismy (včetně RNA interference); význam epigenetických změn; Barrovo tělísko, vliv na transkripci; histonový kód |
| 8. | Struktura metafázního chromozomu; karyotyp (definice, příprava karyotypu, zápis karyotypu, indikace k cytogenetickému vyšetření); typy a skupiny lidských chromozomů; ISCN nomenklatura, pruhovací techniky, FISH; germinální a somatická chromozomální aberace |
| 9. | Patologický karyotyp člověka I – vznik numerických chromozomových aberací (mitotická a meiotická nondisjunkce, rob translokace); chromozomová mozaika; aneuploidie, aneuploidní gamety; aneuploidní syndromy gonozomů a autozomů; interpretace zápisu karyotypu |
| 10. | Patologický karyotyp člověka II – strukturální chromozomové aberace; nejčastější zkratky (t, rob, del, fra, r, i…); syndromy/nemoci vzniklé v důsledku strukturálních aberací (Downův syndrom – rob, chronická myeloidní leukémie – fúzní gen – Philadelphský chromozom, karcinom prostaty – fúzní gen TMPRSS2-ERG, syndrom Cri du Chat, Prader-Willi/Angelman syndrom – delece); interpretace zápisu karyotypu |
| 11. | Mendelistická genetika (G. J. Mendel, pokusy s hrachem, základní pojmy – generace P, F1, F2, B1); Mendelovy zákony; podmínky platnosti MZ, limity jejich aplikace; Mendelovy principy v genetice člověka |
| 12. | Intraalelické interakce (úplná a neúplná dominance, recesivita, kodominance), příklady z praktik (různé znaky, choroby); zpětné křížení – význam |
| 13. | Genová vazba – definice; Morganovy zákony; vazbová fáze cis a trans; vyjádření síly vazby (Batesonův a Morganův koeficient); výpočet vzdálenosti dvou genů dle četnosti potomků v B1 generaci; hodnocení síly vazby |
| 14. | Využití genové vazby: v lékařské genetice (nepřímá DNA diagnostika), v genetickém mapování (konstrukce genetické mapy – tříbodové zpětné křížení); genetická a fyzikální mapa chromozomu |
| 15. | Genetická determinace pohlaví – základní typy; porovnání chromozomu X a Y; PAR oblasti; SRY gen – lokalizace a význam; příklady úplně pohlavně vázaných genů na X a Y; laboratorní určení pohlaví |
| 16. | Gen SRY – lokalizace, vývoj mužského pohlaví (molekulární mechanismus – sled základních genových regulací, diferenciace gonád u člověka); role Sertoliho a Leydigových buněk, AMH; laboratorní určení pohlaví |
| 17. | Kompenzace genové dávky X-vázaných genů u muže a ženy – Barrovo tělísko (vznik, gen XIST, počty tělísek); pravidla inaktivace; fenotypová mozaika u samic heterozygotek XAXa (příklad); proč jsou ženy s Turnerovým syndromem fenotypově odlišné od žen s normálním karyotypem XX? |
| 18. | Poruchy pohlavního vývoje (intersex) – gonadální dysgeneze (pohlavní zvrat); testikulární feminizace jako příklad mužského pseudohermafroditismu; chiméra (pravý hermafroditismus); jak vznikají, popis fenotypů |
| 19. | Základní kritéria pro rozlišení autozomálně dominantního (AD) typu dědičnosti v rodokmenu; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést; vysvětlete situaci, kdy dědičná recesivní mutace v TSG vede v rodokmenu k dominantnímu projevu nemoci (příklady nemocí); nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 20. | Základní kritéria pro rozlišení autozomálně recesivního (AR) typu dědičnosti v rodokmenu; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést; nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 21. | Základní kritéria pro rozlišení gonozomálně dominantního (GD) typu dědičnosti v rodokmenu; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést; nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 22. | Základní kritéria pro rozlišení gonozomálně recesivního (GR) typu dědičnosti v rodokmenu; pravděpodobnosti dědění patogenní alely; příklady chorob a typy mutací, které k nim mohou vést; nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 23. | Základní kritéria pro rozlišení mitochondriálního typu dědičnosti v rodokmenech; pojem matroklinní dědičnost (příklad choroby); nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte. Základní kritéria pro rozlišení holandrického typu dědičnosti v rodokmenu (příklad dědičného znaku); nákres 3-generačního rodokmenu, na němž situaci vysvětlíte |
| 24. | Dědičnost úplně pohlavně vázaná, dědičnost neúplně pohlavně vázaná; příklady a umístění genů s těmito typy dědičnosti; dědičnost pohlavím podmíněná, ovládaná a ovlivněná (příklady znaků, chorob)  |
| 25. | Genové interakce – definice; pojmy polymerie vs. pleiotropie; typy interakcí – příklady; příklad recesivní epistáze u člověka (fenotyp Bombay) |
| 26. | Epistatické geny – pojem epistáze v současné genetice; modifikační geny (modifikátory) – příklady u člověka (cystická fibróza, nesyndromatická AR hluchota, ALS); podíl na neúplné penetranci a variabilní expresivitě – vysvětlení; pojem kauzální gen (majorgen) a modifikační gen |
| 27. | Genetika komplexních znaků: polygenní dědičnost, pojem minorgeny; aditivní spolupůsobení genů; role prostředí – multifaktoriální dědičnost; znaky kvantitativní – příklady znaků; heritabilita a koeficient dědivosti; studium dvojčat (geminologická metoda) – význam a výpočet |
| 28. | Obecné rysy kancerogeneze; získané vlastnosti maligního nádoru (Hallmarks of Cancer); jaké geny bývají poškozené; role epigenetických mechanismů; princip klonální selekce; dva modely kancerogeneze; hereditární nádorová onemocnění; dědičná nádorová predispozice |
| 29. | Tumor supresorové geny (TSG) a funkce proteinů, které kódují - definice a význam; typy mutací, které jsou pro ně charakteristické; ztráta heterozygozity (LOH), Knudsonova teorie dvou zásahů; příklady TSG a příslušných hereditárních nádorových onemocnění; role p53  |
| 30. | Protoonkogeny/onkogeny – definice a význam, příklady genů; mutace vedoucí ke vzniku onkogenů (s abnormální transkripcí nebo abnormální funkcí); dominantní mutace protoonkogenů, translokace – Philadelphský chromozom a jeho fenotypový projev |
| 31. | Hlavní histokompatibilní komplex (HLA I a HLA II třídy) – funkce, rozdíly; logika souvislosti mnohotné alelie s variabilitou jejich vazebných míst; význam variability vazebných míst (z hlediska odolnosti k infekcím a transplantací tkání/orgánů); haplotypy - těsná vazba (klinická aplikace) |
| 32. | BCR a TCR receptory – struktura, význam, co rozpoznávají; principy vzniku variability BCR a TCR (V-(D)-J rekombinace); interakce s receptory antigen prezentujících buněk (APC) na aktivaci Th-lymfocytů a stimulaci B-lymfocytů k produkci protilátek |
| 33. | Imunoglobuliny – základní struktura Ig, kde a kdy vznikají, princip vytváření diverzity protilátek: V-(D)-J rekombinace (somatická přestavba na úrovni DNA), izotypový přesmyk – izotypy protilátek; monoklonální protilátky – význam, diagnostické a terapeutické využití |
| 34. | Mnohotná alelie u AB0 systému - popis alel, jejich produkty a vztahy mezi alelami; inkompatibilita krevních skupin - hemaglutinace; univerzální dárce a univerzální příjemce krve; Bombay fenotyp; sekretorství (recesivní epistáze) |
| 35. | Krevní skupiny AB0 a Rh – molekulární podstata; základní rozdíly AB0 vs. Rh (alely, dědičnost – vztahy mezi alelami, antigenní podstata, protilátky); inkompatibilita Rh-faktoru matky a dítěte  |
| 36. | Genetika populací – vysvětlení pojmů: populace, populační genetika, genofond; četnosti alel a četnosti genotypů; Hardy-Weinbergův zákon a ideální podmínky jeho platnosti; genetický drift- vysvětlete variantní využití HWZ pro mnohotnou alelii |
| 37. | Využití četností alel v genetickém poradenství - analýza rodokmenu s využitím údajů o výskytu nemoci/přenašečů v populaci; výjimky z Hardy-Weinbergova principu; heterozygotní výhoda, inbreeding, dynamická rovnováha alel v populaci - vysvětlete |
| 38. | Hemoglobin – struktura a funkce; typy Hb a místa vzniku; globinové geny - jejich organizace a regulace genové exprese během ontogeneze; role molekulárního chaperonu AHSP |
| 39. | Kvalitativní hemoglobinopatie, mutace vedoucí ke strukturálním změnám Hb - HbS, E, C; srpkovitá anémie - genetická podstata, patofyziologie, výskyt, projevy, léčba a její komplikace; heterozygotní výhoda |
| 40. | Kvantitativní hemoglobinopatie; α talasémie (vztah počtu poškozených alel s projevy nemoci, pojem nelegitimní rekombinace); β talasémie (minor, intermedia, major; patofyziologie; typy mutací; význam procesu nonsense mediated decay); složení heterozygoti v malarických oblastech |
| 41. | Farmakogenetika – vymezení pojmů, pojem „ADME“; zúčastněné proteiny a co ovlivňují jejich polymorfismy, metabolismus xenobiotik (2 fáze); personalizovaná medicína – individualizace farmakoterapie |
| 42. | Rodina enzymů Cytochrom P 450 (CYP), polymorfismus genů CYP – význam pro metabolismus léků; Warfarin (jak funguje, alelická heterogenita VKOR a CYP2C9 a její vliv na účinek warfarinu); léková interakce  |
| 43. | Repetitivní sekvence v lidském genomu; STR, příčina expanze trinukleotidových repetic; obecné rysy progresivních neurodegenerativních onemocnění způsobených expanzí trinukleotidových repetic; pojmy premutace a genetická anticipace |
| 44. | Genetika a molekulární biologie neurodegenerativních onemocnění způsobených expanzí trinukleotidových repetic, Huntingtonova choroba, FRAXA, FRAXE, Friedreichova ataxie, spinocerebelární ataxie typu 2; pojmy premutace a genetická anticipace; Bulbospinální svalová atrofie (Kennedyho nemoc) |
| 45. | PCR - polymerázová řetězová reakce (definice, cyklus, chemikálie, přístrojové vybavení, vizualizace produktu, elektroforéza); RT-PCR (reverzní transkripce + PCR – smysl použití); kvantitativní qPCR; význam uvedených metodik v DNA diagnostice |
| 46. | Využití PCR v DNA diagnostice, demonstrujte na příkladech: Huntingtonova chorea - expanze repetic STR, neurofibromatóza – nepřímá DNA diagnostika, cystická fibróza - delece v exonu, stanovení pohlaví a vyšetření mikrodelecí chromozomu Y  |
| 47. | Repetitivní sekvence v lidském genomu; mikrosatelity (STR) – definice, význam, využití jako genetických markerů (v DNA diagnostice, ve forenzní medicíně); souvislost expanzí STR při vzniku chorob (příklady chorob) |
| 48. | DNA diagnostika – přímá a nepřímá; metoda RFLP (restriktázy, elektroforéza, Southern blotting, hybridizace se sondou); interpretace elektroforeogramu na jednoduchém rodokmenu s výskytem choroby; informativní a neinformativní vyšetření; role síly vazby při stanovení rizika choroby |
| 49. | Genealogie a tvorba genealogického schématu – symboly a pravidla sestavování; význam rodokmenu v genetickém poradenství; příbuzenské křížení a jeho důsledky; koeficient dědičnosti (r) a příbuznosti (F); vysvětlení na příkladu bratranec x sestřenice |
| 50. | Genetická prognóza – pravděpodobnosti přenosu patogenních alel z rodičů na potomky u základních typů dědičnosti; stanovení prognózy - porovnání genealogické schéma vs. prenatální DNA diagnostika – kdy stačí rozbor rodokmenu a kdy je potřeba DNA diagnostika; genetické jevy narušující základní schéma výskytu nemoci v rodokmenu (penetrance, expresivita, *de novo* mutace) |